



TITLE:

全身麻酔時及び人為低体温下血中 17-Hydroxycorticosteroidの変動に ついて

AUTHOR(S):

井内, 良雄

CITATION:

井内, 良雄. 全身麻酔時及び人為低体温下血中17-Hydroxycorticosteroidの変動について. 日本外科宝函 1960, 29(2): 600-614

ISSUE DATE:

1960-03-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/207083>

RIGHT:

全身麻酔時及び人為低体温下血中 17-Hydroxycorticosteroid の変動について

京都大学医学部麻酔学教室 (指導: 稲本 晃 教授)

井 内 良 雄

〔原稿受付: 昭和34年12月1日〕

CHANGES IN PLASMA 17-HYDROXYCORTICOSTERONE UNDER GENERAL ANESTHESIA AND INDUCED HYPOTHERMIA

by

YOSHIO IUCHI

From the Department of Anesthesiology, Kyoto University Medical School

(Director : Prof. Dr. AKIRA INAMOTO)

In order to evaluate the response of adrenal cortex to general anesthesia as well as induced hypothermia and further to know its behavior towards surgical traumas which intervene in such conditions, the level of 17-Hydroxycorticosterone in the circulating blood (abbr. plasma 17-OHCS) has been measured in 63 clinical cases and in dogs.

Thiopental and 21-Hydroxydione were used for intravenous anesthesia, and diethyl ether, nitrous oxide, cyclopropane and fluothane were employed for inhalation anesthesia. Blood specimen was taken, first in the preanesthetic period, once in a steady stage of anesthesia, or several times in various stages of hypothermia prior to surgery, and also during surgical procedure in clinical cases. In dogs, blood samples were drawn from the femoral artery in various phases of experimental anesthesia or hypothermia.

The level of total plasma 17-OHCS was determined by a modified REDDY's method, and its free component was quantitatively measured by a modified PORTER-SILBER's technique.

The following results were obtained :

1) Under general anesthesia : In clinical cases, plasma 17-OHCS exhibited no consistent but an insignificant fluctuation above or below the preanesthetic level in most cases, whatever drug be used for anesthetic agent though, some cases under ether anesthesia showed a relative increase in plasma 17-OHCS above the preanesthetic level. This evidence was also recognized in dog experiments, where its value was consistently elevated in lighter level of ether anesthesia, whereas a slight decrease of its value was observed when the subject was maintained in deeper anesthetic level of ether.

2) Influence of surgery under normothermic anesthesia : When surgical procedures intervened in such stage, plasma 17-OHCS generally showed a moderate or slight rise above the preanesthetic level but not so significant. It may indicate an effective prevention of general anesthesia from a possible occurrence of excessive adrenocortical response to a surgical trauma.

3) Under induced hypothermia : Mild cooling combined with moderate ether anesthesia (body temperature was down to 30°C) in clinical patients produced a consistent fall of plasma 17-OHCS, and then a small rise up to subnormal value if a surgical intervention was sustained for a certain period.

In dog's hypothermia, free plasma 17-OHCS was consistently lowered to less than a half of preanesthetic level, when the body temperature fell down to 20°C, as long as the depth of anesthesia was continuously maintained in a level of ether anesthesia deep enough to complete suppression of shivering. However, if shivering happened to occur due to a lighter level of anesthesia during cooling period, the value of plasma 17-OHCS persistently remained higher than preanesthetic, until the body temperature fell down to 25°C.

From the results thus obtained, it will be concluded that shivering is a typical alarm syndrome of enhanced adrenocortical function, and hypothermia itself may not suppress this reaction as far as the body temperature remains above 25°C, on the other hand, an adequate depth of ether anesthesia may be more effective in preventing excessive reaction of adrenal cortex against surgical or cold stress.

目 次

I. 緒 言

II. 各種全身麻酔時血中 17-OHCS 量の変動

A. 臨床例に於ける検討

1. 実験材料及び実験方法
2. 実験成績
3. 小括的考察

B. 動物実験による検討

1. 実験材料及び測定法
2. 実験方法及び結果
3. 小括的考察

III. 人為低体温下血中 17-OHCS 量の変動

A. 臨床例に於ける検討

1. 実験材料及び実験方法
2. 実験成績
3. 小括的考察

B. 動物実験による検討

1. 実験材料及び実験方法
2. 実験成績
3. 小括的考察

IV. 血中17-OHCS 測定法に就ての考察

V. 総 括

I. 緒 言

副腎皮質が生体維持の上に重要な役割を持つていることは Cannon, Sayer, Ingle, Thorn 等多数の研究者により明らかにされており、又生体に加わつたストレスに対し有意の反応を現わすことは Selye 等によつて述べられている。従つて近年副腎皮質に関して多方面から幾多の研究が行われて来たが、特に生体に加わるストレスと副腎皮質機能の関係についての研究が多く行われている。これらの研究は形態学的に、或は化学的に種々の方法で行われているが副腎皮質機能を知

る為には副腎皮質より分泌されるホルモンを直接測定することが望ましい。今日判明した副腎皮質ホルモンの数は約30種で、これを大別すれば次の3種となる。

1) 17-Hydroxycorticosteroid (以下17-OHCS と略) (Compound E, F) : 主に炭水化物、蛋白代謝に関係する。

2) Desoxycorticosterone-like Compounds : 主に水及び電解質代謝に関係する。

3) 性ホルモン部門の Compounds

勿論副腎皮質機能のすべてを知る為には少くともこの3種のホルモンを測定しなければならないが、今日

では血中及び尿中のコルティコステロイドはBurton, Zaffaroni等が行なつたPaper chromatographの結果によると17-OHCS(Comp. F)が主であることが明らかであることから、17-OHCSを測定することが副腎皮質機能を知る上に最も有意義なものと考えられている。血中17-OHCS測定法にも種々の方法があるが、1950年 Porter & Silberが硫酸溶媒中で17,21-Dehydroxy-20ketosteroidsがPhenylhydrazineと反応する呈色反応を発表して以来、Nelson, Samuel法、Porter, Silber法、Reddy法等の所謂Phenylhydrazine法が主に用いられている。これらの方法を用いて正常人の副腎皮質機能の状態、ホルモン代謝、脳下垂体との関係等の副腎皮質に関する重要な研究が行われて来たが、外科手術の際の副腎皮質機能の変化も又Nelson, Samuel, Bliss, Sandberg, Steenberg, Tyler, 渋沢, 竹田等によつて検討され、外科手術がストレスとして働き副腎皮質機能を亢進せしめることが知られている。一方全身麻酔及び人為低体温は手術侵襲が患者に及ぼす不利な影響を抑制し個体を庇護するものであるが、これら自身も又生体に何等かの影響を与えるものであらうと考えられる。麻酔や低体温が生体の諸生理機能に及ぼす影響についての研究も多方面にわたつて行われ次第に解明されるに従ひ、深麻酔が一時的にもせよ生体に好ましからぬ影響を与えることが明らかとなり、浅麻酔が多く用いられるようになった。しかし浅い麻酔では生体の反射機構を抑制し得ない為、特に自律神経性反射の異常亢進を生じる怖れがある。Laborit等は生体の過度のHomeostasisを抑制することは生体に有利であると述べており、このような問題から各種の全身麻酔及び人為低体温によつて生ずる副腎皮質機能の変化を検討することは意義あることと考える。麻酔と副腎皮質機能の関係について、麻酔法の広範囲にわたり副腎皮質機能の変化を研究したものにVirtueの発表がある。著者は各種の全身麻酔及び人為低体温につき血中17-OHCSを測定することにより、副腎皮質機能の変化を推察すると共に、手術によつて生ずるAdrenocortical responseの上に全身麻酔や人為低体温が如何なる影響を与えるかをあわせ検討した。

Ⅱ. 各種全身麻酔時血中17-OHCS量の變動

A. 臨床例に於ける検討

1. 実験材料及び実験方法

検査を行なつた対象は京大病院外科手術 患者63名で、男子31名、女子32名、年齢は15才から78才である。副腎皮質機能に變動を及ぼす要素は非常に多いが、特に脳下垂体副腎皮質系自体の疾患、又17-OHCS代謝の上に肝機能が重要な意義を有することから、肝機能障害の強い患者を除外した。実験に用いた麻酔法の詳細は第1表の如くである。

第1表 臨床実験の麻酔法と症例数

麻 酔 法	症 例 数	
	男	女
チオペンタール	6	3
ステロイド麻酔	4	6
エーテル	9	14
笑 気	4	4
サイクロプロペイン	8	—
フルオセン	—	5

血液標本採取は第1回は麻酔導入前に行ない、これを対照とし、第2回は麻酔導入終了時、手術開始直前(1時間経過)、第3回は手術開始後1時間に行なつた。第1回採血は所謂Diurnal variationを考慮して出来る限り一定の時間、即ち午前9時～9時30分に行うようにした。又採血はすべて末梢静脈よりヘパリンを混じて行ない、直ちに遠心沈澱して血漿を分離した。

測定法(Reddy氏法の変法)

- 1) 血漿10ccに10%硫酸亜鉛及び0.5 N 苛性ソーダ各5 ccを加え3000回転で30分間遠沈して残渣をすてる。
- 2) 17 Nの硫酸でpH 1に調整する。
- 3) 2.5～3.0 gの無水硫酸ソーダ、n-ブタノール10 ccを加え5分間振盪後2500回転で10分間遠沈し、ブタノール層を採る。
- 4) ブタノール層に0.25 gの無水炭酸ソーダを加え5分後2500回転で5分間遠沈する。
- 5) ブタノール層をA, B 2本の蒸発用試験管に各々4 cc採り90～95℃の恒温槽でブタノールを減圧蒸発せしめる。
- 6) Aに発色試薬、Bにブランク試薬各々0.8 ccを混じ試験管に移し、60℃の恒温槽で30分間発色後、5分間流水中で冷却する。

7) Microcuvetteを用い Beckman's Spectrophotometerの410m μ で測定する。

発色試薬：62% (vol) 硫酸 + 65mg塩酸フェニール

ヒドララン4：エチルアルコール1

ブランク試薬：17 N硫酸4：エチルアルコール1

2. 実験成績

各種全身麻酔法による全症例の成績は表2に示した。対照値としてはバルビタール剤、モルヒネ、アトロピン適量の前投薬を施した後、手術室に於て第1回採取のものをを用いたが、1例を除き略々正常範囲であつた。正常範囲を超えた1例（K. Mステロイド麻酔例）は結核性脳膜炎の患者で、術前に脳室内モリョードル注入を行なつた例である。各麻酔法による変動の平均値を表3及び図1に示した。エーテル麻酔を除いた他の5種類の麻酔法は血中総17-OHCS量の平均値に有意な変化がなかつた。

これらの群40例中2例のみが著明な増量を呈した。（Z. T.笑気麻酔例，M. K.ステロイド麻酔例）これらに比してエーテルを主とした麻酔に於ては、幾分有意義な血中総17-OHCS量の平均値増加を来した。又23

例中7例（T.C., H.K., I.Y., T.H., M.S., M.M., F. I.）に著明な増量を見た。

しかし他は大きな変動を示さなかつたし、時には減量したものも存在した。一般に静注麻酔による血中総17-OHCSの変動は吸入麻酔の場合よりも小さく、特にチオペンタール麻酔は対照値 $23.3 \pm 2.8 \gamma/\text{dl}$ に対して麻酔導入1時間後 $23.3 \pm 3.5 \gamma/\text{dl}$ で全く変動を認めなかつた。

手術開始後1時間の血中総17-OHCS量の変動は各麻酔法について表2, 3及び図1に示したとおりである。なお静注麻酔は重要な外科手術時に単独で用いられることが少いので省略した。ただチオペンタール麻酔の1例を測定したが、手術侵襲による血中17-OHCSの増量を抑制しなかつた。吸入麻酔中に加えられた手術侵襲による血中総17-OHCS量の増加は予想されたより軽度であり、また各麻酔法によつて著明な相違は見られなかつた。

第Ⅱ表 全身麻酔時血中総17-OHCSの変動（臨床例）

症 例	年令	性	病 名	合併症	手 術 名	血中総17-OHCS量 (γ/dl)		
						対 照	麻酔導入 後 1時間	手術開始 後 1時間
チ オ ペ ン タ ー ル								
S. G.	54	♂	胃 癌	—	—	25.0	16.0	—
M. S.	61	♂	脳 腫 瘍	—	—	7.5	9.8	—
A. S.	28	♀	乳 房 異 物	—	—	43.1	47.0	—
O. S.	57	♂	直 腸 癌	—	—	27.0	27.0	—
A. S.	52	♀	乳 癌	—	—	25.0	22.5	—
N. K.	58	♂	胃 潰 瘍	—	—	22.0	23.5	—
F. S.	17	♀	後腹膜腫瘍	—	—	20.0	26.3	—
K. K.	69	♂	胸 壁 腫 瘍	—	—	20.6	21.7	—
F. F.	51	♂	頸 部 腫 瘍	—	剔 出	19.0	15.4	21.7

ス テ ロ イ ド 麻 酔

①M. K.	20	♂	反回神経麻痺	—	—	14.6	28.4	—
K. Y.	64	♂	胃 癌	—	—	41.0	50.0	—
Y. I.	54	♀	胃 癌	—	—	17.0	21.7	—
T. N.	51	♀	胃 癌	—	—	40.5	34.5	—
K. S.	64	♂	結核性脳膜炎	高血圧	—	17.6	24.8	—
×K. M.	20	♀	結核性脳膜炎	—	—	55.3	47.3	—
O. S.	54	♀	脳 膜 腫 瘍	—	—	24.5	25.9	—
Y. I.	37	♀	胃 癌	—	—	40.5	40.5	—
U. I.	63	♀	胃 癌	—	—	19.6	19.6	—
T. H.	62	♂	直 腸 癌	—	—	37.0	32.0	—

エーテル

O. Y.	50	合	胃 癌	—	胃 切 除	23.5	16.3	19.0 S
A. Y.	47	早	胃 下 垂	—	胃 切 除	15.4	9.8	9.8 S
◎T. C.	35	早	胆 石 症	黄 疸	結石除去	6.3	16.3	12.7 S
H. Y.	37	早	胃 癌	—	開 腹	26.5	30.0	—
N. T.	64	合	脊 椎 炎	—	切 除	16.0	8.3	— S
◎H. K.	73	合	直 腸 癌	—	開 腹	12.0	39.0	37.4 S
◎I. Y.	35	合	尿 路 結 石	—	結石除去	32.0	45.0	40.0
Y. R.	53	合	肺 結 核	—	胸廊整形	27.5	20.5	33.0
◎T. H.	64	早	胃 癌	—	胃 切 除	36.2	50.5	44.0 S
◎M. S.	54	早	胃 癌	—	胃 切 除	24.5	38.0	36.0
M. M.	58	早	直 腸 癌	—	切 除	27.0	41.5	57.5
K. T.	52	合	直 腸 癌	貧 血	切 除	37.8	34.5	34.9
F. K.	63	早	胃 癌	—	胃 切 除	38.6	26.5	— S
A. K.	32	早	肺 膿 瘍	—	肺 切 除	13.8	18.0	26.0
F. S.	55	早	胃 癌	—	胃 切 除	24.7	30.9	49.0
T. Y.	32	合	胃 潰 瘍	—	胃 切 除	37.5	46.0	43.0
◎F. I.	34	早	甲 状 腺 腫	分泌亢進	甲状腺摘出	19.6	32.5	33.7 S
S. K.	78	早	胃 癌	—	胃 切 除	34.0	31.5	32.5
A. M.	51	早	胃 癌	—	胃 切 除	32.0	37.5	38.7
T. A.	64	合	胃 癌	肝 障 害	胃 切 除	34.5	35.0	37.4 S
T. K.	27	合	移動性盲腸	—	切 除	28.0	31.0	—
I. M.	24	早	副腎褐色細胞腫	高 血 圧	剔 出	26.0	25.9	23.5 S
H. F.	37	早	カッシング氏病	高 血 圧	剔 出	25.0	28.5	28.5

笑 気 + チ オ ベ ン タ ー ル

K. S.	38	早	脳 腫 瘍	—	減 圧 法	34.6	33.0	37.5
Y. Y.	33	早	腸 閉 塞	—	腸 切 除	12.3	9.7	14.6
N. H.	20	合	脳 水 腫	—	減 圧 法	23.0	31.0	32.7
I. S.	39	合	陥 没 骨 折	—	減 圧 法	34.0	28.0	34.8
◎Z. T.	45	合	脳下垂体腫瘍	—	開 頭 術	12.8	27.4	26.5
N. M.	42	早	脳 腫 瘍	—	開 頭 術	24.0	28.0	—
I. Y.	15	合	硬膜下血腫	—	開 頭 術	28.7	22.6	17.2
Y. Y.	60	早	胆 石 症	黄 疸	結石除去	23.5	23.5	30.0

サイクロプロペイン

T. S.	55	合	胃 潰 瘍	貧 血	胃 切 除	27.5	30.0	—
M. K.	59	合	胃 癌	貧 血	胃 切 除	26.5	26.5	28.0
T. N.	67	合	胃 癌	貧 血	胃 切 除	21.4	28.0	34.8
I. S.	59	合	尿 路 ヘルニア	—	整 復	21.7	21.0	—
F. S.	50	合	胃 癌	—	胃 切 除	23.9	26.0	—
H. T.	54	合	胃 癌	—	開 腹	21.4	22.0	—
T. N.	54	合	胃 癌	貧 血	胃 切 除	16.0	18.0	28.0
H. S.	65	合	胃 癌	—	胃腸吻合	16.0	16.5	26.5

フルオセン

O. K.	47	早	脳下垂体腺腫	—	摘 出	23.5	23.5	27.5
H. C.	37	早	乳 癌	—	乳房切断	33.5	28.6	—
I. N.	46	早	乳 癌	—	乳房切断	26.5	30.0	26.5
T. T.	57	早	腸 閉 塞	—	人工肛門設置	25.9	25.9	24.7
K. M.	35	早	喉 頭 腫 瘍	—	剔 出	10.6	15.3	25.5

表中×印は対照値が正常範囲を超えた例、○印は麻酔によつて著明な増量を呈した例である。又エーテル麻酔中S印はエーテルのみにより Slow induction を行つた例で、その他は笑気又はチオペンタールを併用してRapid inductionを行つた。

第Ⅲ表 全身麻酔時血中総17-OHCS量の變動(平均値)

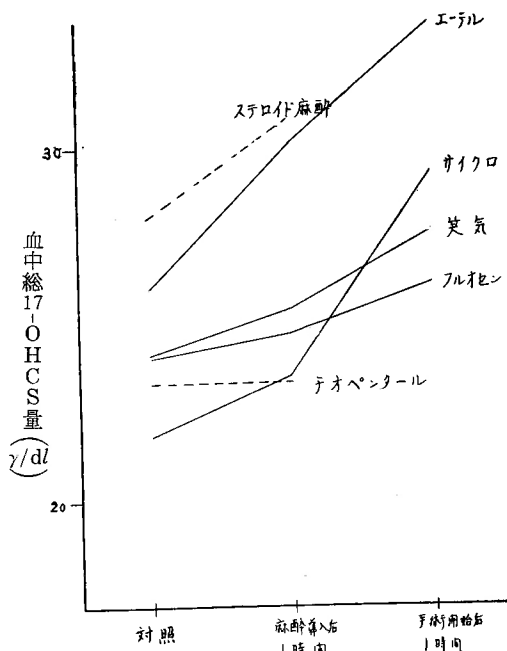
麻 酔 法	症 例 数	血 中 総 17-OHCS 量 (γ/dl)		
		対 照	麻酔導入後1時間	手術開始後1時間
チオペンタール	9	23.3 ± 2.9	23.3 ± 3.5	—
ステロイド麻酔	10	28.0 ± 3.8	30.8 ± 3.2	—
エーテル	23	26.0 ± 1.6	30.1 ± 2.4	33.5 ± 2.7
笑 気	8	24.1 ± 5.2	25.4 ± 2.6	27.6 ± 3.3
サイクロプロペイン	8	21.8 ± 1.5	23.5 ± 1.7	29.3 ± 1.9
フルオセン	5	24.0 ± 2.6	24.7 ± 3.7	26.1 ± 0.6

3. 小括的考察

以上の実験結果は臨床的に各種全身麻酔法について脳下垂体副腎皮質系の反応の状態を示している。この実験に於ては末梢静脈血中の総17-OHCSを測定したが、一般にこのような変動の推移を観察する為には、遊離17-OHCSの測定が多く行われている。しかしVirtueの実験でも遊離17-OHCS量と結合17-OHCS量はほぼ平行して変動しているし、又コルチコステロイド代謝に重要な関係のある肝機能はBrown, Tyler, Fairlie 等によれば麻酔によつて必らず多かれ少かれ低下する為、遊離17-OHCSの血中よりの消失が遅れるわけであり、血中のコルチコステロイドの濃度はその分泌量と消失量とによつて決定されるものである以上、遊離17-OHCS量が必ずしもその時の副腎皮質機能の状態を正しく示すものとは限らない。著者はこの考えから総17-OHCS量の測定を行なつた。実験の結果は他の研究者の成績、殊にVirtueの成績と同じ傾向を示したが、おしなべて変動の程度は彼の成績に比して軽度であつた。

麻酔前投薬：すべての症例にバルビタール剤、モルフィン、アトロピンによる前処置を行なつた。Ronconiは寒冷又は手術侵襲に於ける副腎皮質の反応がバルビタール剤によつて抑制されると述べているが、Briggs,

第Ⅰ図 全身麻酔時血中総17-OHCS量の變動(平均値)



Klein, Siker, Virtue等はこれらの薬剤の麻酔量では何等血中 17-OHCS 量を増量せしめることなく、また前投薬に用いても主麻酔及び手術侵襲による血中 17-OHCS変動に相乗的にも抑制的にも働くことはないと言っている。事実、本実験に於ける術前測定値に前投薬が影響したとは考えられない。

静脈内麻酔法：静注麻酔は単独で用いられる場合もあるが、多くは麻酔の導入に使用される。静注麻酔では吸入麻酔に比べ血中 17-OHCS の変動は少なく、チオペンタール使用では何等変動を見なかつた。植草は犬に於ける実験で犬をしかりつける為に生ずる血中 17-OHCS の増量をチオペンタール使用によつておさえることが出来るが、一方これに手術侵襲を加えた際の血中 17-OHCS の増量を抑制することはないと言っている。要するに通常全身麻酔導入時に用いられるチオペンタールは副腎皮質機能に殆ど影響しないものといえる。一方ステロイド麻酔剤では、いささか増量が見られた。

ステロイド麻酔剤はチオペンタールに比べて作用時間が長い、このような薬剤の性格によつて副腎皮質機能が亢進したとは考えられず、むしろ点滴静注によるため、入眠迄の時間が長いこと及びその間に患者に加えられる種々な操作（手術のような強いものではない）の結果このような成績となつたと考えられる。

エーテル：Steenbergは正常人にチオペンタール、エーテル麻酔を3時間行ない手術侵襲によると同程度の血中 17-OHCS 量の増加を見たと言っている。エーテル麻酔に於ける副腎皮質機能の変動について、われわれの23例の成績に於ても、確かにエーテル麻酔は他の麻酔よりも増量が著しかった。エーテル麻酔による副腎皮質機能亢進について、Virtue はエーテル麻酔及び他の麻酔の遊離及び結合 17-OHCS を測定した結果、麻酔法が異つてもコルチコステロイド代謝の割合は本質的に同様であるとして、エーテル麻酔に於ける血中 17-OHCS 量の増加はエーテルが副腎皮質に直接刺激的に働く為であると推論している。また鈴木等は犬にエーテルを吸入せしめた際、副腎静脈中に現われるコルチコステロイドの分泌速度が増大すると述べている。今回の検査に於て著明な増量を呈した9例について、性、年齢、全身状態及び麻酔導入の難易について精査したが、他の症例と本質的な差異を認めなかつた。Selye によれば副腎皮質機能に影響を与える要因は非常に多くわれわれが発見し得ないものさえあるという。又Laidlowによれば正常人に於ても採

取時刻によりDiurnal variationに起因するかなりの変動がある。これらの事実を総合するとわれわれの得た成績から直ちに結論的考察を導き出すことは困難であるが、その内7例迄がエーテル麻酔であつたことから、副腎皮質機能がエーテルに全然無関心であるとはいえない。われわれはこの点を更に究明するため後述の如き若干の動物実験を行なつたのである。

全身麻酔下の手術侵襲と副腎皮質機能：Virtue, 渋沢等は全身麻酔が手術侵襲に対する脳下垂体副腎皮質系の反応を抑制することには否定的である。また各種の麻酔法で手術による変動に大きな相違がなかつたこと及びFranksson, Sanderberg, Steenberg, Tyler等手術侵襲について副腎皮質機能を検査した多くの研究によれば、手術開始後6～8時間に最も強い反応を示すが、1～2時間ではそう強い反応を示していないこと及びSelye が云うように副腎皮質の反応の強さは、加えられたストレスの強さと時間に比例するというを併せ考えれば、1時間では余り強い反応を示さないのかも知れない。しかしわれわれの実験結果から手術侵襲1時間後の血中 17-OHCS 値が麻酔導入後1時間値に対して僅かな上昇を示すものが大部分であつたことは、如何なる麻酔剤を用いるにせよ、導入後1時間を経て安定した麻酔状態に入れてからは、Stressorとして加わる外科手術侵襲に対して充分副腎庇護的に働いていることが実証されたと考えてよい。

B. 動物実験による検討

臨床実験のエーテル麻酔の成績で著明な血中 17-OHCS の増量を示したものとそうでないものがあつたが、この相違の1つの因子は麻酔深度ではないかと考えられる。この点を追求する目的で犬を使用して実験した。また血中 17-OHCS 測定のためには各標本につき、血漿10ccを必要とするため犬に於ては脱血の影響を無視することは出来ないと考えてこの点についても追究した。

1. 実験材料及び測定法

実験対象は体重8～10kg程度の雑種成犬を使用した。血中17-OHCSの測定はReddy氏変法による総17-OHCS測定法が犬に於てはしばしば血漿の混濁を来し、測定不能となること及び股動脈より採血するため、総17-OHCS量よりも遊離17-OHCS量を測定する方がより意義が高いと考えられることから、Porter & Silber法の1変法である遊離17-OHCS簡易測定法を使用した。

測定法

1) 血漿10ccにハイドロコチゾン10 γ とクロロフォルム30ccを加え2分間振盪後、クロロフォルム層を脱水濾過する。

2) クロロフォルム層にN/10苛性ソーダ1ccを加え15秒間振盪後クロロフォルム層を脱水濾過する。

3) クロロフォルム層をA, B各試験管に10ccずつとりAに発色試薬, Bにブランク試薬各3ccを加え2分間振盪する。

4) A, B共試薬層を採り30分間60°Cの恒温槽に入れた後にBeckman's spectrophotometer 410m μ で測定する。

ブランク試薬: 62%硫酸 2 : 無水アルコール 1

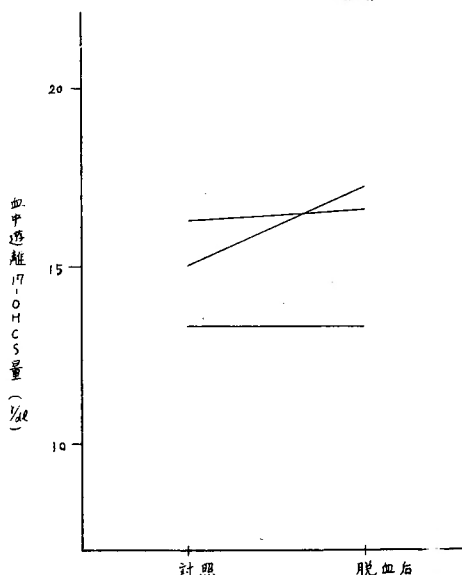
発色試薬: ブランク試薬 100cc に硫酸フェニールヒドラジン45mgを加える。

2. 実験方法及び結果

a. 脱血の影響: 脱血の影響を見るため3頭の犬をチオペンタール麻酔下に股動脈を露出し、カニューレを挿入して体重に応じて300~500ccの血液を30~60分間に間歇的に脱血し、初めと終りの血液につき遊離17-OHCSを測定した。3頭共終りの血液標本を採取した直後に出血性ショックを来して死亡した。実験の結果は図2の如く脱血前後で殆ど変化を認めなかつた。即ち対照の平均値14.7 γ /dlに対し脱血後の値は15.7 γ /dlであつた。

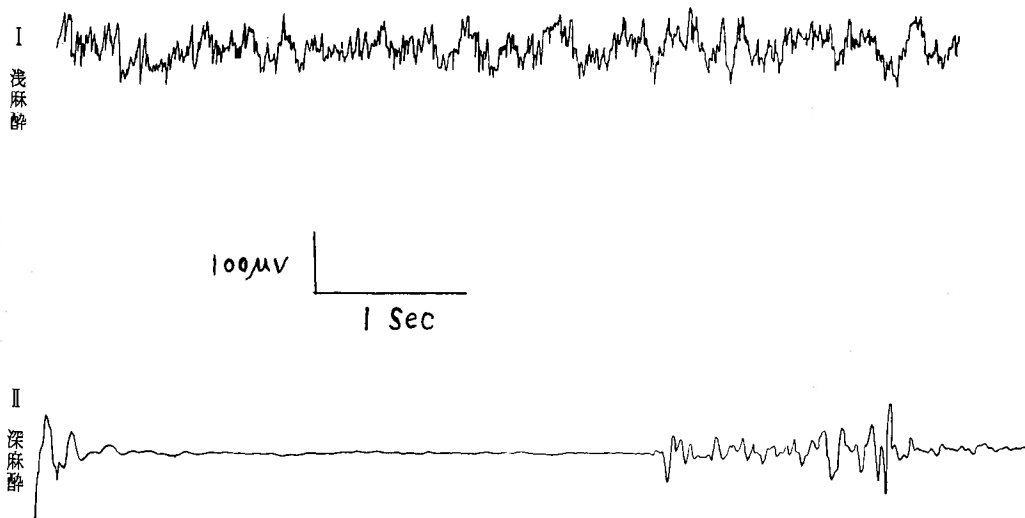
b. エーテル麻酔に於ける麻酔深度による影響: 5頭の犬を使用し、エーテル深淺麻酔の2群に分けて実

第Ⅱ図 脱血による血中遊離17-OHCSの変動 (犬)

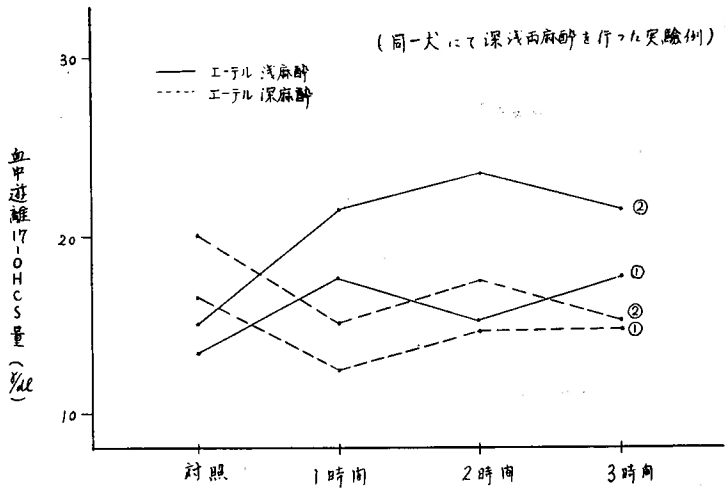


験した。5頭の内2頭は充分な間隔を置いて、深麻酔と浅麻酔の両者を同一犬について行なつた。チオペンタールで麻酔導入後、股動脈を露出し、対照としての第1回採血を行ない、其の後直ちにエーテルを吸入せしめ脳波及び臨床徴候を指標として、浅麻酔及び深麻酔の深度を調節して各々3時間麻酔を継続した(脳波は図3に示した)。この間1時間毎に血液標本を採取し

第Ⅲ図 Ether 麻酔実験時(犬)の脳波



第Ⅳ図 エーテル麻醉(犬)時血中遊離17-OHCS 量の変動



第Ⅳ表 エーテル麻醉(犬)時血中遊離17-OHCS 量の変動

犬 番 号	性	血 中 遊 離 17-OHCS 量 (γ/dl)							
		エーテル浅麻醉				エーテル深麻醉			
		対 照	1時間	2時間	3時間	対 照	1時間	2時間	3時間
1	♂					14.5	10.5	10.5	37.3(死亡)
2	♀	13.3	17.5	15.0	17.5	16.5	12.3	14.5	14.5
3	♂	15.0	21.3	23.3	21.3	20.0	15.0	17.3	15.0
4	♀	13.3	22.6	22.6	38.0(死亡)				
5	♂	12.6	17.5	15.3	16.7				

遊離 17-OHCS を測定した。実験成績は表 4 に示し、また同一犬で深淺両麻醉を行なつた 2 頭の結果は図 4 に示した。深麻醉群では何れも第 1 時間目には減量し、2 時間目にはやや増量したが、エーテル麻醉前値を超えることなく、第 3 時間目には 1 例が減量し 1 例が不変で、採血直後死亡した 1 例のみ著明な増量を見た。一方浅麻醉群では何れも第 1 時間目に増量し、2 時間目には全体としてやや減量し、3 時間目には 1 例を除き僅かながら再び増量した。また深麻醉の時と同様に採血直後死亡した 1 例はかなり著明な増量を来した。また図 4 に示したように同一犬でも深麻醉と浅麻醉とは相当対蹠的な経過を呈した。

3. 小括的考察

a. 脱血の影響について：脱血の影響が予想したよりはるかに小さく殆ど変動を見なかつたが、これは脱血を比較的急激に行なつた実験成績であり、脱血自身相当な Stressor となり得るであろうことを予想したが、結果は出血性ショック死直前でも動脈血中にコル

ティコステロイドの増量は見られなかつた。従つて脱血によつては副腎皮質機能が影響されることは僅少であるといひ得る。

b. 麻醉深度と副腎皮質機能：前章で述べたように臨床実験でエーテル麻醉が他の麻醉法よりも増量度が大きく、また著明な増量を来したものの大半がエーテル麻醉施行例であつたことから、エーテルが脳下垂体副腎系に刺戟的に働くことが推測されたが、一面エーテル麻醉に於ても変動の小さいもの、或は減量を見たものが存在した事実から、果してエーテルそのものが脳下垂体副腎皮質系の直接刺戟剤であるか、又はその麻醉深度が原因の一部を占めるものであるかを明らかにするために一連の実験を行なつた。しかしながら実験の結果は深淺両麻醉群が全く対蹠的な経過を示したが、その差は著明でなく臨床実験時の著明な増量が浅い麻醉のための反射機構の異常亢進であるとは速断出来ないが、少くともこの実験結果から深麻醉ではエーテルが脳下垂体副腎皮質系に刺戟的に働かないし、逆

に浅麻酔ではかなり刺激的に働くものであるといえる。従つてエーテル麻酔の相当深い深度では他に更に強い外的刺激が加わらない限り副腎皮質の反応は亢進するのではなく、浅麻酔ではエーテル自身による刺激のために副腎皮質の反応亢進が現われるものであると考えられる。又Steenbergが人体でエーテル麻酔を3時間継続し、手術とほぼ等しい副腎皮質機能の亢進を生じたと述べているが、犬に於けるこの実験では深淺両麻酔共それほど著明な反応は示さなかつた。

Ⅲ. 人為低体温下血中 17-OHCS 量の變動

A. 臨床例に於ける検討

1. 実験材料及び実験方法

各種全身麻酔時に於ける実験と同様に京大外科手術患者8例について行なつた。人為低体温は全例共30°C迄の所謂軽度低体温を用いた。血液標本は術前対照を採取し、第2回は冷却を終了し手術を開始する直前に行なつた。従つて温度はほぼ32~31°C(直腸内)で経過時間は1.5~3時間を要した。なお冷却は冷水灌流用マットと氷嚢で行なつた。第3回採血は手術開始後1時間に行なつた。血中17-OHCS測定はReddy氏変法によつて血中総17-OHCS量を測定した。また併用した麻酔法は笑気、エーテル、チオペンタール麻酔で戦慄発作を防止する意味で少量のPromethazineを併用した例もある。

2. 実験成績

成績は表5に示した。冷却により8例中1例を除いて、すべて血中17-OHCS量は軽度に減量した。増量

した1例(S.K.)は僧帽弁狭窄の患者で中等度の心筋変性を有し、気管支喘息及び肺気腫を伴っており、エーテル麻酔下に冷却したが軽度の戦慄発作と共に四肢末端に強度のチアノーゼを来し34.5°Cで低体温を中止せざるを得なかつた症例であり、この増量は低体温による増量とは考えられない。また人為低体温下で手術侵襲を加えた時の血中17-OHCS量の変動は1例を除き、いずれも或程度増量したが、術前対照値を大きく超えるまでには増量しなかつた。

3. 小括的考察

人為低体温はBigelow以来、開心術の際、体温を下げるにより血液供給の停止に組織が耐え得る時間を延長する目的で行われて来たが、近年は更にその用途を広め、単に血流遮断時のみでなく一般の手術に際しても新陳代謝を低下せしめて、手術侵襲に対するショック性反応を緩解せしめることによつて幼小児の大手術、poor riskの患者の手術、また術時の出血、脳腫脹等を有効に抑制する目的に用いられるようになった。この意味からは温度は低ければ低いほど目的にかなうと考えられるが、現今では人為低体温の安全限界は心室細動等の重篤な合併症発生の危険がない30°C程度とされている。今回の実験を行なつた8例もすべて30°C以上で実験結果が示す如く、特別な一例を除いてはすべて或程度血中17-OHCS量は減量した。この際少量のPromethazineを併用した例もあり、このための副腎皮質機能低下も無視し得ないが、一応人為低体温によつて脳下垂体副腎皮質機能が低下したと考えてよいであろう。また手術侵襲が加わつた後は幾分血中17-OHCS量は増量し術前対照値とほぼ等しくなつた。こ

第V表 人為低体温下血中総17-OHCS量の変動

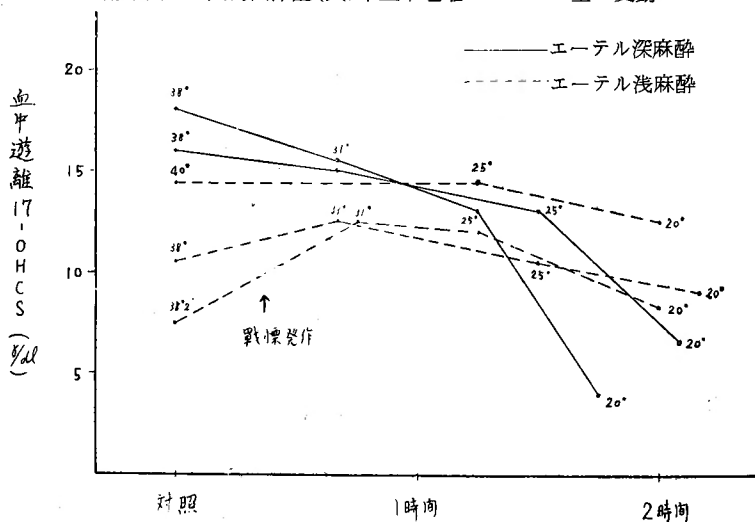
症 例	年 令	性	病 名	合併症	手 術	血中総17-OHCS量 (γ/dl)		
						対 照	冷 却 後	手術開始後 1時間
M. Y.	26	早	硬膜下血腫		開頭術	23.6 (38°C)	19.4 (34°C)	
H. H.	20	早	脳動脈瘤		開頭術	26.8 (37°C)	26.5 (32°C)	18.0 (31°C)
T. C.	34	早	脳動脈瘤		開頭術	22.7 (36°C)	20.6 (31°C)	22.0 (31°C)
H. S.	17	早	脳動脈瘤		開頭術	25.6 (37°C)	24.3 (32°C)	25.4 (31°C)
M. Y.	60	♂	脳下垂体腺腫		剔出	22.2 (37°C)	20.6 (32.5°C)	23.3 (32.9°C)
S. K.	49	♂	僧帽弁狭窄	気管支喘息 肺気腫	開胸術	25.0 (37.5°C)	30.0 (34.3°C)	
A. M.	39	早	神経膠腫		開頭術	28.7 (37.5°C)	25.8 (32.8°C)	27.3 (30.6°C)
O. N.	51	♂	脳膜腫瘍		開頭術	26.3 (36.8°C)	25.3 (32°C)	31.5 (30.8°C)

第VI表 人為低体温(犬)下血中遊離 17-OHCS 量の変動

(麻酔深度による相違)

エーテル深麻酔下冷却						エーテル浅麻酔下冷却					
犬 番号	性	血中遊離 17-OHCS 量 (γ/dl)				犬 番号	性	血中遊離 17-OHCS 量 (γ/dl)			
1	♀	18.0 38℃	15.5 31℃	13.0 25℃	5.0 20℃						
2	♂	16.0 38℃	15.0 31℃	13.0 25℃	6.5 20℃						
						3	♂	10.5 38℃	12.5 33℃	10.5 25℃	9.0 20℃
						4	♀	7.5 38.2℃	12.5 31℃	12.0 25℃	8.3 20℃
						5	♂	14.3 40℃	—	14.3 25℃	12.5 20℃

第V図 人為低体温(犬)下血中遊離 17-OHCS 量の変動



のことは30°C迄の軽度低体温では手術侵襲のような強いストレスに対する脳下垂体副腎皮質系の反応を完全に抑制することは出来ないことを示している。また今回の実験から適当な麻酔深度に於ては冷却そのもののストレスとしての副腎皮質の異常亢奮を適度に抑制していることが思考される。

B. 動物実験による検討

1. 実験材料及び実験方法

実験動物は約7～8 kgの雑種成犬を使用し、チオペンタールの就眠量注射の後、冷却箱中に固定し、エーテル麻酔を行い、深麻酔群と浅麻酔群とに分けて、それぞれ一定の麻酔深度に達せしめた後、股動脈より第1

回採血を行い、次いで氷水中に浸漬して冷却し、直腸温33～31°C, 25°C, 20°Cの3回に採血し、血中遊離17-OHCSを測定した。測定法はⅡ. B. 1.に記載した方法に従つて測定を行なつた。

2. 実験成績

a. エーテル深麻酔下冷却：エーテル深麻酔下で冷却を行なつた2例に於て、体温はほぼ直線的に下降し約2時間で2例共20°Cに達した。この間戦慄発作は発現しなかつた。動脈血中遊離17-OHCS量は体温低下と共に徐々に減量し、20°Cでは常温時の約半量以下となつた。

b. エーテル浅麻酔下冷却：エーテル浅麻酔下で冷

却を行なった3例は20℃迄の体温下降に要した時間は深麻酔時とはほぼ同様であったが、深麻酔時と比べて30℃迄の体温下降時間がやや長かった。この間、故意に麻酔深度を極めて浅くし戦慄発作を起させた例では33~31℃に於て血中遊離 17-OHCS 量は常温時より上昇し、25℃で減量はするが、常温時と大差なく、また20℃でも深麻酔例より相当高い値に止まった。この結果を表6に示した。また図5の如く深麻酔と浅麻酔では相当異つた経過を示している。

3. 小括的考察

Laborit, Selye以来寒冷は異常副腎皮質機能を誘発する一つのストレスと考えられ、又これを実証した幾多の実験が行われている。一方われわれは前章に於ける臨床実験の結果から人為低体温下には一般に血中コルティコステロイド量は軽度減少し又それに加えられた手術侵襲という外的刺激因子に対しても異常な副腎皮質機能の亢進を来さないように副腎皮質が庇護されている。換言すれば機能が適度に抑制されていることを知った。また幾多の臨床的観察から人為低体温が手術侵襲による所謂外傷的ショックを緩解、或は防止していることを経験している。

またエーテル麻酔の臨床例及び実験的観察から、エーテル自身或る麻酔深度に於て副腎皮質機能を軽度ではあるが亢進せしめることが認められたにもかかわらず、Swan, Virtue 以来エーテルは人為低体温下の麻酔に最も適当な麻酔剤とされている。また体温が或程度以下に下降すれば所謂 Cold narcosis なる状態が起るということも知られている。これ等の諸事実が人為低体温下の副腎皮質機能に如何に関与しているかを明らかにする目的で本実験を行なったのであるが、結果は上述の如く、エーテルの深麻酔が最も有効に副腎皮質の異常亢奮を抑制し、寒冷曝露によるストレス、手術によるストレスの副腎皮質に対する異常刺激を緩解しているという結論を得、且つ麻酔深度の浅いことによる戦慄反射は副腎皮質系異常亢奮の一つの警告的反應と解せられる所見を得た。

犬に於て25℃を超えて冷却する時は血中 17-OHCS の著明な減少を見、冷却による副腎皮質機能の低下が起ることを立証した。藤本、岡は犬に於て人為低体温法施行で副腎静脈カニューレーションによる副腎静脈血中の遊離 17-OHCS 量を検討し、体温下降により脳下垂体副腎皮質機能が低下し、19~20℃では ACTH にも反応しなくなるという。又この際冷却開始後その初期に一時血中遊離 17-OHCS 量が増加する場合が多

く見られ、これは冷却の初期には寒冷ストレスが働く結果であると述べている。従つて寒冷が副腎機能低下に真に作用するのはこの温度以下に於てであろうと推測される。しかしこのことが真に望ましい生理状態であるか否かはにわかに断定し得ない。又かくの如き超低体温下ではすべての生理的機能の減弱ないしは欠除が起り得るため、副腎皮質ホルモンの代謝、或は排泄も又多大な影響を受けるであろうことが予想されるから、血中のコルティコステロイドのみの測定で副腎皮質機能の変動を評価することが困難になるからである。しかし一般に用いられている30℃程度の低体温法に於ては全身麻酔の適当な麻酔深度が副腎皮質機能の庇護或は抑制にあづかつており、寒冷のストレスを有効に防禦していると考えられる。従つて人為低体温中常に一定の麻酔深度を保持することは円滑な低体温を行うために必須条件と考えてよいであろう。

(附) 復温時まで血中遊離 17-OHCS の変動を観察した1例

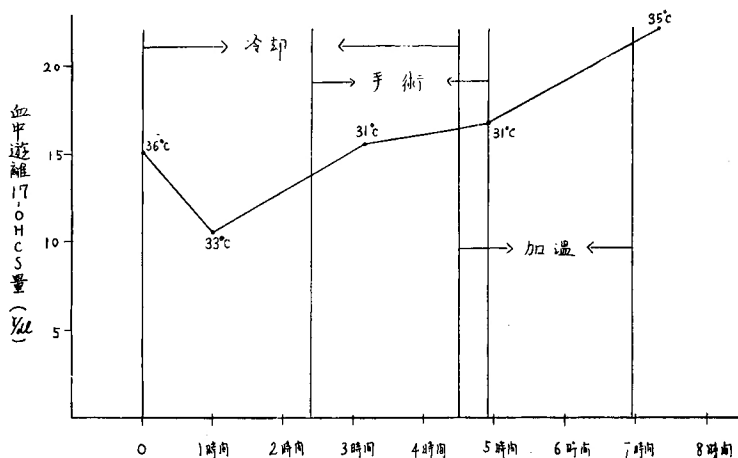
最後に人為低体温下に手術を行なった患者の血中遊離 17-OHCS の変動を復温時まで観察した1例の結果を図6に示した。

患者は57才の女子、パンチ氏病で軽度の心筋変性、黄疸及び著明な腹水を伴い、また食道その他の部位の静脈瘤穿破による頻々たる大出血を来し赤血球数 270万、血色素量40%の重症貧血を伴い、手術侵襲に耐え得るか否かを憂慮された患者である。これにエーテル麻酔下で31℃の人為低体温を行ない無事巨大な脾腫の剔出手術を終了した。血中遊離 17-OHCS の変動は図6の如く、エーテル導入後直腸温36℃(常温)で15.0γ/dl、33℃迄の冷却でやや遊離 17-OHCS 量は減量して10.5γ/dlとなり、その後手術が加わつたが手術中は31℃の直腸温を持続した。手術開始後1時間ではやや増量して15.5γ/dlとほぼ最初の値と同様となり、約3時間で手術を終了したが、終了時は更に少しく増量し 16.7γ/dl となった。しかしこの増量は時間経過の割には軽度である。その後復温につとめ、約2時間後には35℃となり、この時の血中遊離 17-OHCS の値は22.0γ/dlでかなり低体温前値より増量した。この症例の血中遊離 17-OHCS の変動はほぼ理想的な動きを示したと考えられる。

IV. 血中 17-OHCS 測定法に就ての考察

副腎皮質機能については近年の多くの研究によつて長足の進歩を遂げた。しかしまだ不明なことも数多くある。血中 17-OHCS 測定法にしても現在の段階は必

第Ⅵ図 人為低体温下血中遊離17-OHCS量の変動を復温時迄観察した臨床例
K. N. 57才, 早, パンチ氏病



ずしも満足出来得るものではなく、或るものは余にも繁雑であり、また或るものは測定値の正確を期するのに疑問がある。

また比較的大量の血液を必要とするため、頻回の検査によつて変動の推移を精査することが困難である場合も生じる。このことはすでに多くの研究者が考慮し、我国でも、中尾、相沢、三宅、福井、熊谷等が種々の検査法を検討し、又その変法或は微量測定法を創案している。しかし何れもまだ完全なものといえないようであり、この方面の進歩が切望される。今回行なつた実験の結果も精密度、及び頻回測定により経過を長く観察し得なかつた点に不満があるが、麻酔による諸生理機能、殊に副腎皮質機能の変動は重要な課題であり、今後この方面の研究の進歩の上に礎石となり得ることを期待している。

V. 総 括

1. 各種全身麻酔及び人為低体温が副腎皮質機能に与える影響を臨床実験で Reddy 氏変法による血中総17-OHCSを、又動物実験ではPorter & Silber 氏変法による血中遊離17-OHCSを測定し、その変動を検討した。

2. 各種全身麻酔法中エーテル麻酔、殊にエーテル浅麻酔が副腎皮質機能を亢進せしめるが、他の麻酔法では殆ど変動を生じなかつた。

3. 全身麻酔下に加えられる手術侵襲が副腎皮質機能に与える影響も観察したが機能亢進は予想したほど大きくはなかつた。従つて安定した麻酔深度によつて

副腎皮質機能の異常亢進は適度に抑制、或は庇護されていると考えてよい。

4. 人為低体温法については軽度低体温30°C迄の臨床例8例の中1例を除き血中17-OHCS量は減量し、戦慄発作を来さない適当な麻酔深度に於ては脳下垂体副腎皮質系の反応が正常よりやや低下して安定していることを確めた。

5. 人為低体温下に手術侵襲が加わつても脳下垂体副腎皮質系反応の異常亢進は相当抑制されていることを知つた。

6. 動物実験の結果から寒冷そのものが副腎皮質機能抑制に著明な効果を現わすのは25°C以下と推察される。

7. 人為低体温施行時に併用される麻酔法について犬に於いての実験では副腎皮質機能の面からエーテルの安定した深麻酔が適当であつた。

8. 31°Cの低体温下に巨大なる脾腫剔出術を行なつたpoor riskの患者の冷却より復温時迄の血中遊離17-OHCSの変動を観察し提示した。

本論文の要旨は昭和34年10月14日第6回日本麻酔学会総会に於て口演発表した。

なお本研究に対し研究奨励金を賜つた芝蘭会に対し深甚なる感謝の意を表する。

参 考 文 献

- 1) Bernhard, W.F., McMurrey, J. D., Ganong, W. F. and Lennikan, R.: The effect of hypothermia on the peripheral serum levels of free 17-hydroxycorticoids in

- the dog and man. *Annals of Surgery*, **143**, 210, 1956.
- 2) Bliss, E. L., Sandberg, A. A., Nelson, D. H. and Eik-Nes, K. : The normal levels of 17-OH in the peripheral blood of man. *J. Clin. Invest.*, **32**, 818, 1953.
 - 3) Bongiovani, A. M. : Detection of corticoid conjugates in human blood. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **14**, 341, 1954.
 - 4) Bongiovani, A. M., Eherlein, W. R., Brumbach, M. M., Von Wyk, J. J. and Cluytan, G. : Conjugates of adrenal corticoids in human plasma. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **87**, 282, 1954.
 - 5) Bongiovani, A. M. and Eisenmenger, W. J. : Adrenal cortical metabolism in chronic liver disease. *J. Clin. Endocrinol.*, **11**, 152, 1951.
 - 6) Briggs, F. N. and Munsen, P. L. : Suppression of the release of the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) by morphine. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, **110**, 7, 1954.
 - 7) Briggs, F. N. and Munsen, P. L. : Studies on the mechanism of stimulation of ACTH secretion : The blocking effect of morphine. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, **14**, 810, 1954.
 - 8) Brown, H., Willardson, D. G., Samuels, L. T. and Tyler, F. H. : 17-OH metabolism in liver disease. *J. Clin. Invest.*, **33**, 1524, 1954.
 - 9) Burton, R. B. Zaffaroni, A., Keutmann, E. H. : Paper chromatography of steroids. II. Corticosteroids and related compounds. *J. Biol. Chem.*, **138**, 763, 1951.
 - 10) Bigelow, W. G. & Callogham, J. C. : General hypothermia for experimental intracardiac surgery ; Experimental accomplishments and the report of one successful case : *Ann. Surg.*, **132**, 531, 1950.
 - 11) Cannon, W. E. : *Wisdom of the body*, 2nd Edition, New York, W. W. Norton and Company, INC., 1939.
 - 12) Eik-Nes, K., Sandberg, A. A., Nelson, D. H., Tyler, F. H. and Samuels, L. T. : Changes in plasma levels of 17-OH during the intravenous administration of ACTH. A test of adrenocortical capacity in the human. *J. Clin. Invest.*, **33**, 1502, 1954.
 - 13) Eik-Nes, K., Nelson, D. H. and Samuels, L. T. : Determination of 17, 21-hydroxy corticosteroids in plasma. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **13**, 1280, 1953.
 - 14) Ely, R. S., Bray, P. F., Raile, R. B. and Kelby, V. C. : Studies of 17-hydrocorticosteroids. V. Responses of 17-OH eosinophils and glucose to ACTH and epinephrine. *J. Clin. Invest.*, **33**, 1587, 1954.
 - 15) Foirlie, C. W., Barss, T. P., French, A. B., Jones, C. M. and Beecher, H. K. : Metabolic effects of anesthesia in man. IV. A comparison of the effect certain anesthetic agents on the normal liver. *New. Engl. J. Med.*, **244**, 615, 1951.
 - 16) Franksoon, C., Gemzell, C. A. and Von Euler, U. S. : Cortical and medullary adrenal activity in surgical and allied condition. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **14**, 608, 1954.
 - 17) 藤本吉秀 : 冬眠法施行時に於ける脳下垂体副腎皮質機能の実験的並びに臨床的研究. 其の2. 日本外科学会雑誌, **60**, 759 1959.
 - 18) 福井定光, 武内和之, 渡辺富久子, 上田昭栄, 田中富美子, 熊谷朗 : 血中17-OHCS 測定に関する検討並びに其の臨床的考察. 日本内分泌学会雑誌, **9**, 1203, 1958.
 - 19) 福井定光 : 副腎皮質機能検査の実際. 日本臨床, **14**, 328 1956.
 - 20) Gordon, E. S., Kelsey, C. and Meyer, E. S. : Adrenal stimulation by intravenous ACTH in proceedings of the second clinical ACTH conference (1950) edited by John. R. Mote. The Blakiston Co., Philadelphia, **2**, 30, 1951.
 - 21) Ingle, D. J. : Control of regeneration of the adrenal cortex in the rate in symposium on pituitary-adrenal function (A. A. S, 1949). Baltimore, The Horn-schaffer Company. 49, 1951.
 - 22) Klein, R., Papdotes, C., Fortunate, J. and Byers, C. : Acid hydrolyzable corticoids of serum. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **15**, 215, 1955.
 - 23) Laborit, H. : L'hibernation artificielle. *Anaesthesist*, **1**, 19, 1952.
 - 24) Laidlow, J. C., Jenkins, D., Reddy, W. J. and Jakobson, T. : Diurnal variation in adrenocortical secretion. *J. Clin. Invest.*, **33**, 950, 1954.
 - 25) 三宅儀 : 副腎皮質機能検査法批判. 日本臨床, **15**, 1280, 1957.
 - 26) 中尾健, 相沢義雄 : Chemocorticoids, 17-OH-CS の定量について. ホルモンと臨床, **2**, 1529, 1954.
 - 27) Nelson, D. H., Samuels, L. T., Willardson, D. G. and Tyler, F. H. : The levels of 17-OH in peripheral blood of human subjects. *J. Clin. Endocrinol.*, **11**, 1021, 1951.

- 28) Nelson, D. H. and Samuels, L. T. : A method for the determination of 17-OH in blood : 17-OH in the peripheral circulation. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **12**, 519, 1952.
- 29) 小川富三, 黒沢弥寿雄, 仙石光彦 : 手術侵襲と副腎皮質. *日本外科学会雑誌*, **57**, 774, 1956.
- 30) 岡厚 : 脳下垂体副腎皮質系の機能よりみた低体温法の研究. *麻酔*, **8**, 659, 1959.
- 31) Peterson, R. E., Wyngaarden, J. B., Gnerra, S. L., Brodie, B. B., and Bumin, J. J. : The physiological disposition and metabolic fate of hydrocortisone in man. *J. Clin. Invest.*, **34**, 1779, 1955.
- 32) Porter, C. C. and Silber, R. H. : A quantitative color reaction for cortisone and related 17-21-dihydroxy-20-ketosteroids. *J. Biol. Chem.*, **135**, 201, 1950.
- 33) Reddy, W. J., Haydar, N. A., Laidlow, J. C., Renold, A. E. and Thorn, G. W. : Determination of total 17-OH in plasma. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **16**, 380, 1956.
- 34) Renold, A. E., Forsham, P. H., Maisterrena, J. and Thorn, G. W. : Intravenously administered ACTH : A preliminary report. *New. Engl. J. Med.*, **244**, 796, 1951.
- 35) Ronzoni, E. : Sodium pentobarbital anesthesia and the response of the adrenocortex to stress. *Am. J. Physiol.*, **160**, 499, 1950.
- 36) Sanderberg, A. A., Eik-Nes, K., Samuels, L. T. and Tyler, F. H. : The effects of surgery on the blood levels and metabolism of 17-OH in man. *J. Clin. Invest.*, **33**, 1509, 1954.
- 37) Sayers, G. : The adrenal cortex and homeostasis. *Physiol. Rev.*, **30**, 241, 1950.
- 38) Sayers, G. and Sayers, M. A. : The Pituitary adrenal system. *Recent Progress in Hormone Research*, **2**, 81, 1948.
- 39) Sayers, M. A., Sayers, G. and Woodbury, L. A. : The assay of adrenocorticotrophic hormone by the adrenal ascorbic acid-depletion method. *Endocrinology*, **42**, 379, 1948.
- 40) Steenberg, R. W., Lennihan, R. and Moore, F. D. : Studies in surgical endocrinology. II. The free blood 17-OH in surgical patients. : Their relation to urine steroids metabolism and convalescence. *Ann. Surg.*, **143**, 180, 1956.
- 41) Selye, H. : The general adaptation syndrome and the disease of adaptation. *J. Clin. Endocrinol.*, **6**, 117, 1946.
- 42) Selye, H. : Stress and disease. *Science*, **122**, 625, 1955.
- 43) 浅沢喜守雄, 伊藤健蔵 : 外科的侵襲反応に於ける下垂体副腎皮質系. *最新医学*, **7**, 1041, 1952.
- 44) Sikor, E. S., Lipshitz, E. and Klein, R. : The effect of preanesthetic medications on the blood levels of 17-OH. *Ann. Surg.*, **143**, 88, 1956.
- 45) Silber, R. H. and Porter, C. C. : The determination of 17-21-dihydroxy-20-ketosteroids in urine and plasma. *J. Biol. Chem.*, **210**, 923, 1954.
- 46) 鈴木達二, 山下一郎, 三田村考明 : エーテル麻酔の副腎 17-OHCS 分泌量に及ぼす影響. *日本生理学会雑誌*, **19**, 757, 1957.
- 47) 竹田文次 : 各種外科的疾患並びに外科的侵襲時に於ける尿中 corticosteroid 値. *日本内分泌学会雑誌*, **33**, 426, 1957.
- 48) Thorn, G. W., Goetz, F. C., Streeten, D. H. P., Dingman, J. F. and Arons, W. L. : Use of the intravenous ACTH test in clinical practice. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **13**, 601, 1953.
- 49) 豊島純三郎 : 低温ならびに超低体温麻酔における代謝に関する研究. (1) 酸素消費量について. *麻酔*, **8**, 403, 1959.
- 50) Tyler, F. H., Schmidt, C. D., Eik-Nes, K. Brown, H. and Samuels, L. T. : The role of the liver and the adrenal in producing elevated plasma 17-OH levels in surgery. *J. Clin. Invest.*, **33**, 1517, 1954.
- 51) 植草史, 菊地順一郎, 堀充, 藤本吾朗, 加藤繁久, 勝俣夏三, 野上典則 : Barbiturate 並びに chlorpromazine の血中 17-hydroxycorticosteroid と線維素溶解現象におよぼす影響(温床内観察と実験的研究). *麻酔*, **7**, 61, 1958.
- 52) Virtue, R. W., Helmreich, M. L. and Gainza, E. : The adrenal cortical response to surgery. I. The effect of anesthesia on plasma 17-OH levels. *Surgery*, **41**, 549, 1957.
- 53) 渡辺富久子, 熊谷朗 : Chemocorticoid測定法に関する研究. *日本内分泌学会雑誌*, **32**, 127, 1956.